



Faculté des Sciences, de
Technologie, et de l'Environnement

Identification et caractérisation des effets protecteurs vasculaires de l'extrait de feuille de *Mimosa pigra*



BioMad III - Mahajanga-MADAGASCAR

Dr Gilbertine RAKOTOMALALA

13 décembre 2012



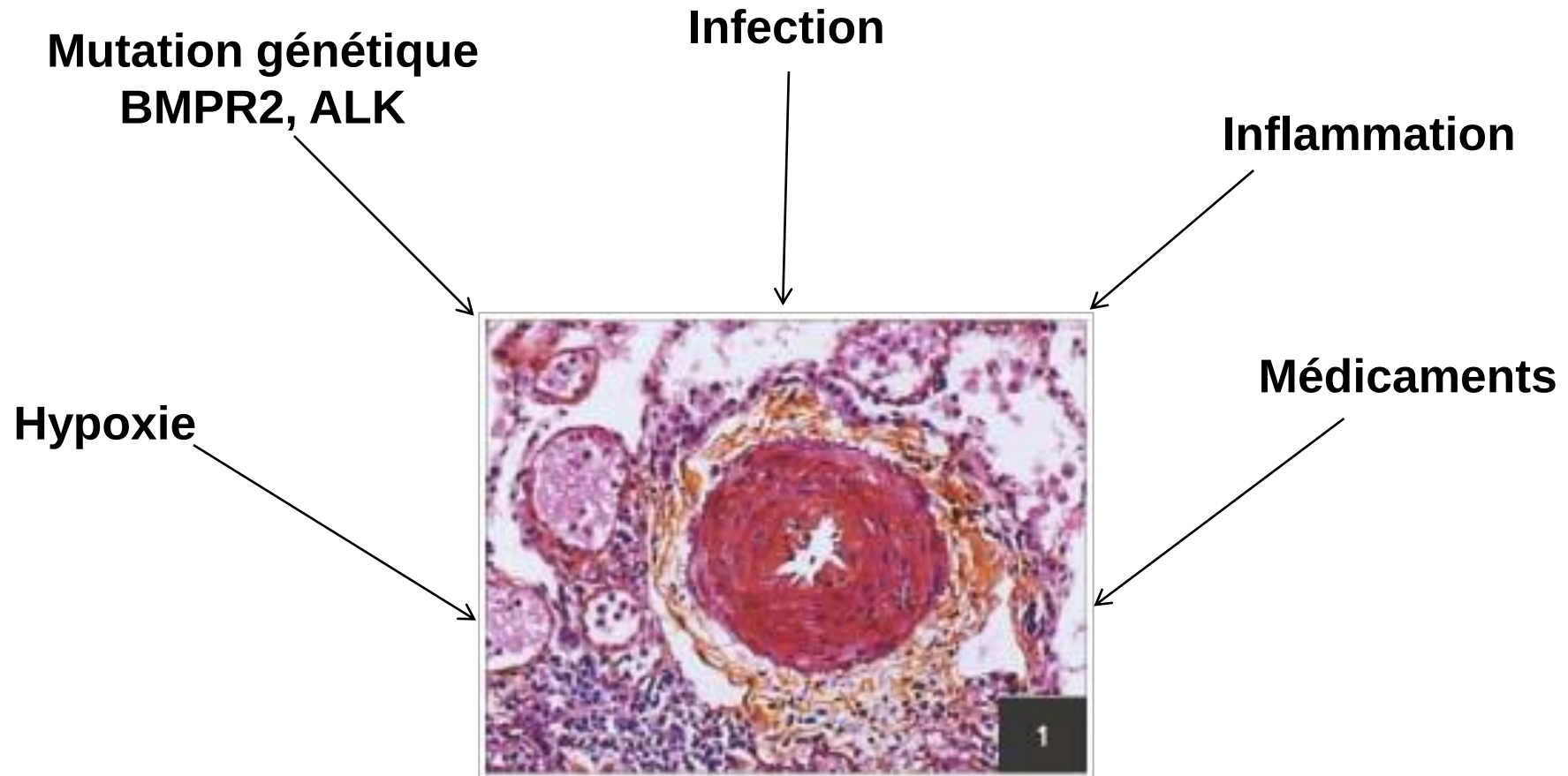
Inserm



UNIVERSITÉ DE NANTES



INTRODUCTION



Obstruction des petites artères pulmonaires

INTRODUCTION

Dysfonction endothéliale

↓ vasodilatateurs
NO, PGI₂, EDHF



↑ vasoconstricteurs
ET-1, 5-HT, TXA₂, ROS,..

INTRODUCTION

Dysfonction endothéliale

↓ vasodilatateurs
NO, PGI₂, EDHF



↑ vasoconstricteurs
ET-1, 5-HT, TXA₂, ROS,..

vasoconstriction

Prolifération des CMLs et des
CEs

Remodelage de la matrice
extracellulaire

INTRODUCTION

Dysfonction endothéliale

↓ vasodilatateurs
NO, PGI₂, EDHF



↑ vasoconstricteurs
ET-1, 5-HT, TXA₂, ROS, ..

vasoconstriction

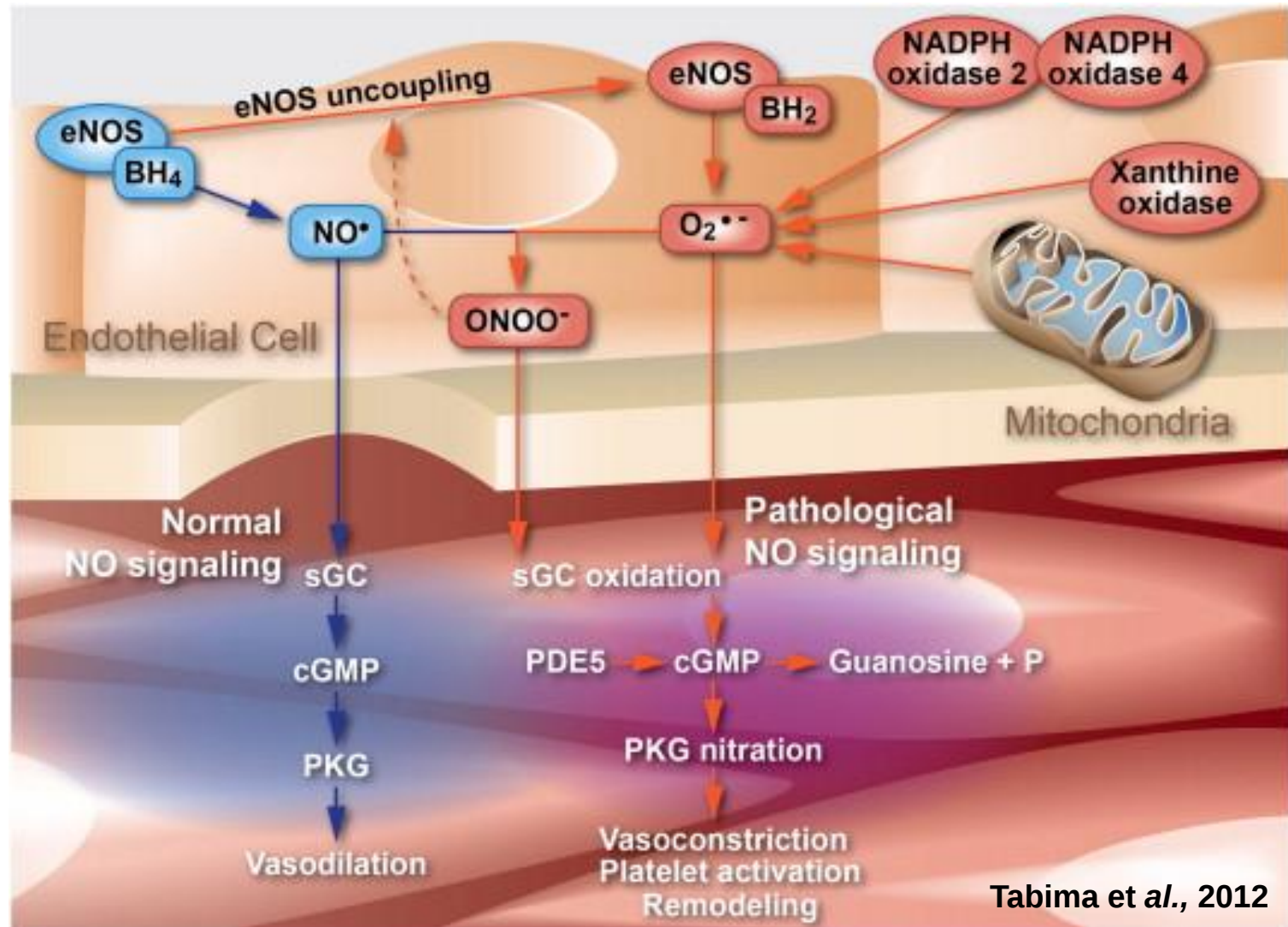
Prolifération des CMLs et des
CEs

Remodelage de la matrice
extracellulaire

HTAP

- PAPm (>25mmHg au repos)
- RESISTANCE VASCULAIRE
- HYPERTROPHIE DU VD
- DEFAILLANCE DU CŒUR DROIT

LE STRESS OXYDATIF DANS L'HTAP

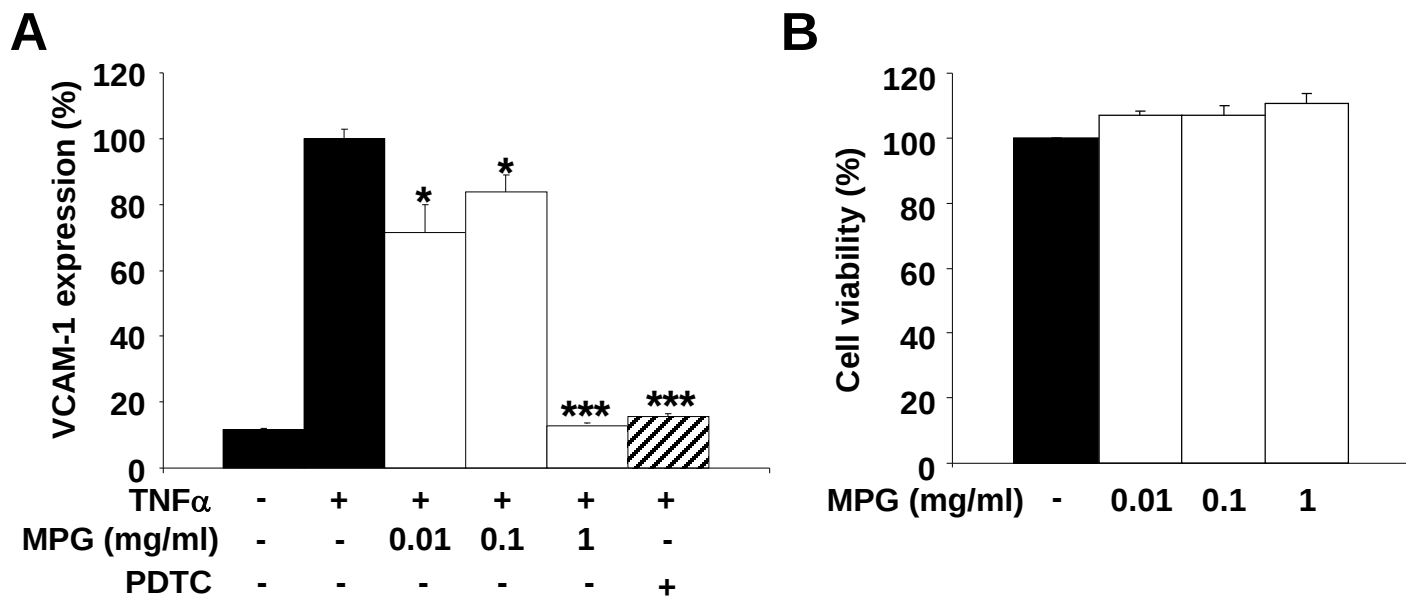


ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST *IN VITRO* : EFFET SUR DES CELLULES ENDOTHÉLIALES

Propriété antioxydante : 1268 $\mu\text{mol TE/g}$ avec DPPH et 2287 $\mu\text{mol TE/g}$ avec ORAC (Morel et al., 2012).

Propriété anti-inflammatoire (Tonnere P. INSERM, UMR_S1064, Nantes)



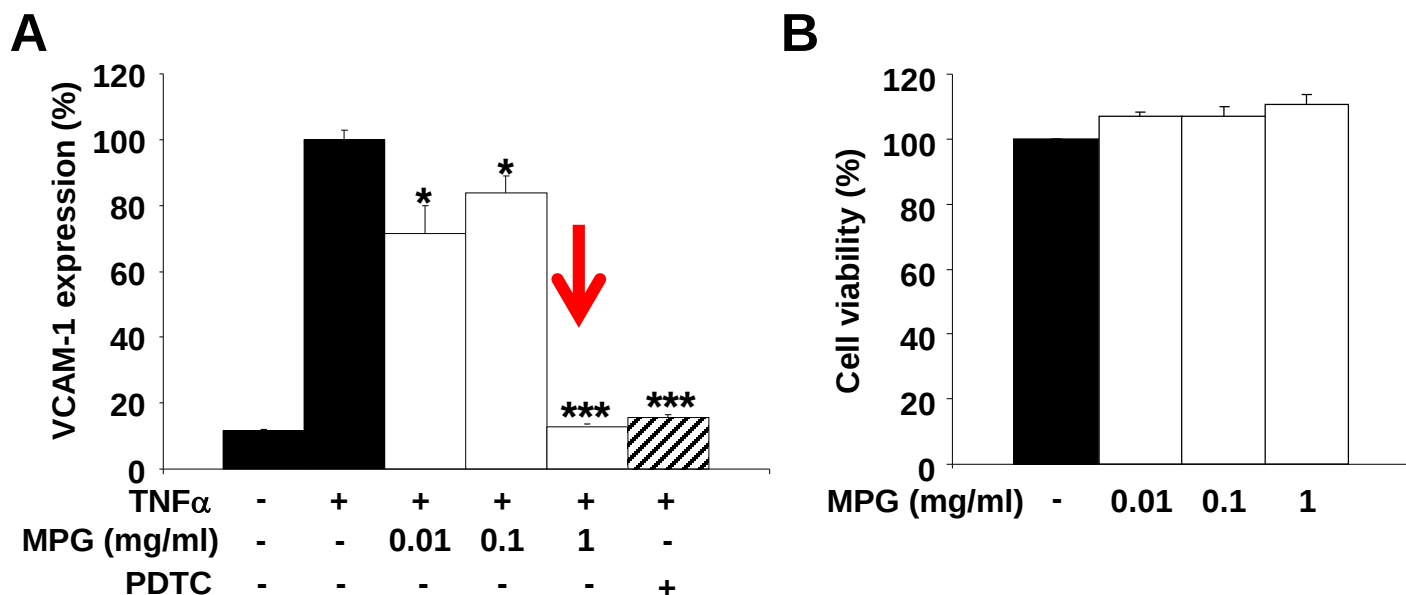
(* $P < 0.05$, *** $P < 0.0001$ vs $\text{TNF}\alpha$ alone; $n=3$)

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST *IN VITRO* : EFFET SUR DES CELLULES ENDOTHÉLIALES

Propriété antioxydante : 1268 $\mu\text{mol TE/g}$ avec DPPH et 2287 $\mu\text{mol TE/g}$ avec ORAC (Morel et al., 2012).

Propriété anti-inflammatoire (Tonnere P. INSERM, UMR_S1064, Nantes)



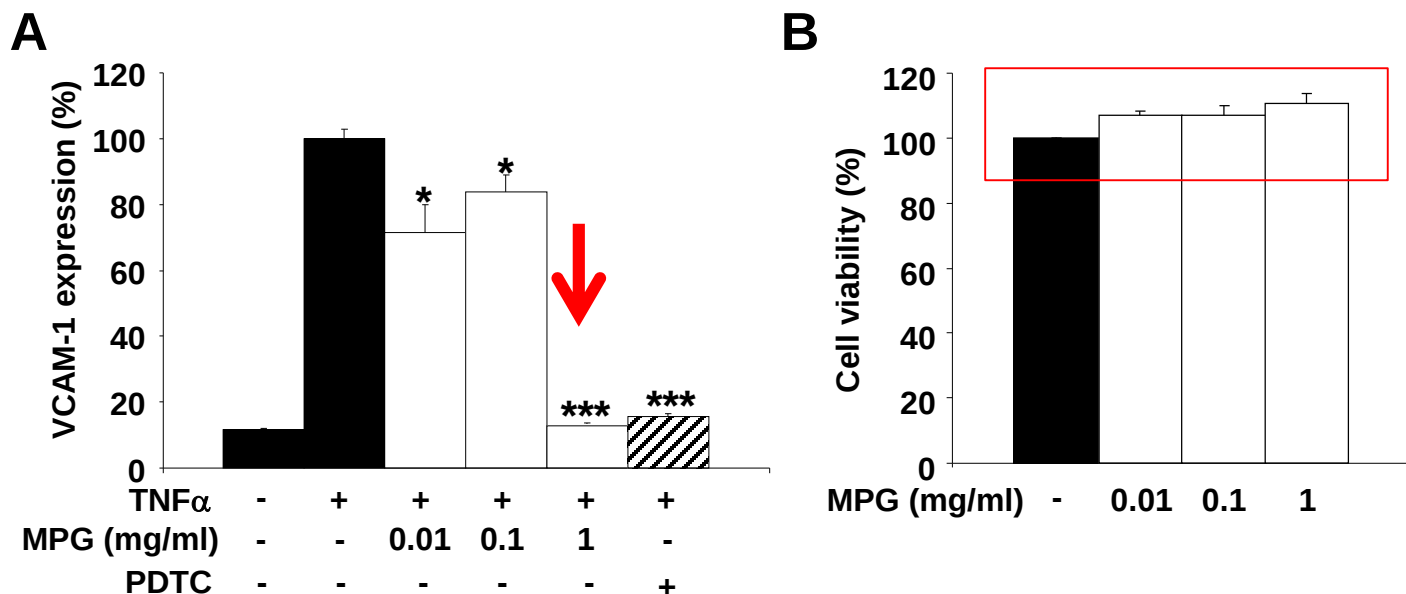
(* $P < 0.05$, *** $P < 0.0001$ vs TNF α alone; n=3)

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST *IN VITRO* : EFFET SUR DES CELLULES ENDOTHÉLIALES

Propriété antioxydante : 1268 $\mu\text{mol TE/g}$ avec DPPH et 2287 $\mu\text{mol TE/g}$ avec ORAC (Morel et al., 2012).

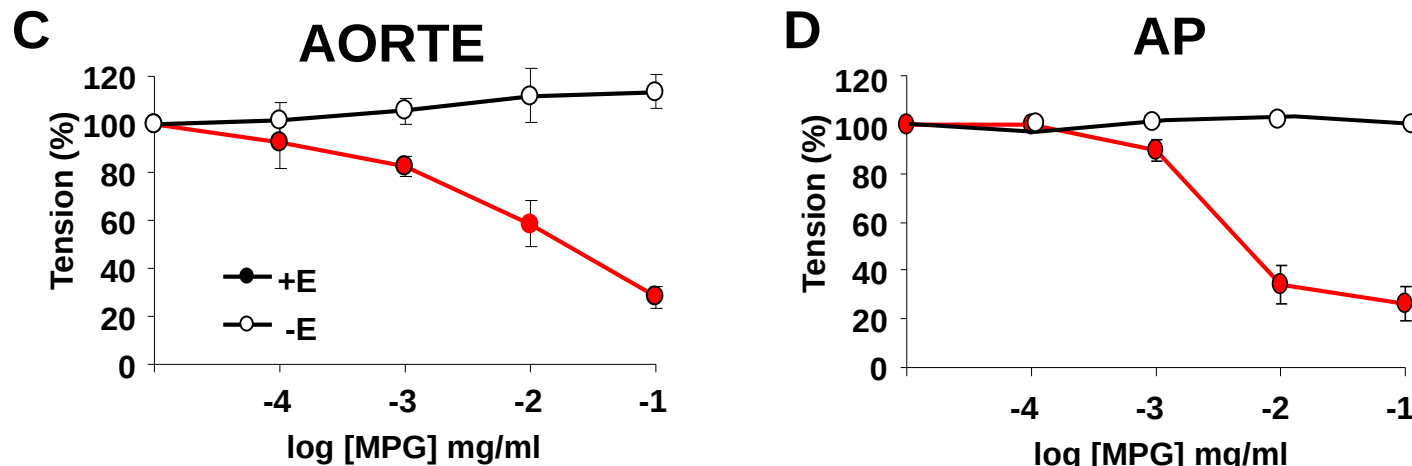
Propriété anti-inflammatoire (Tonnere P. INSERM, UMR_S1064, Nantes)



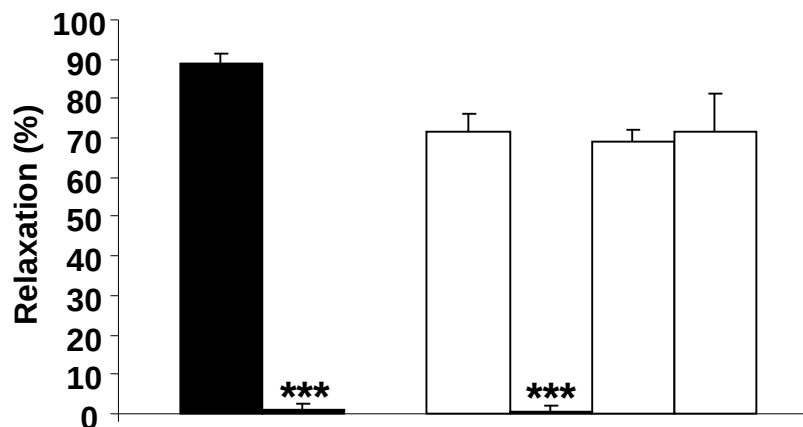
(* $P < 0.05$, *** $P < 0.0001$ vs $\text{TNF}\alpha$ alone; $n=3$)

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST EX-VIVO: EFFET SUR DES CELLULES ENDOTHÉLIALES



E

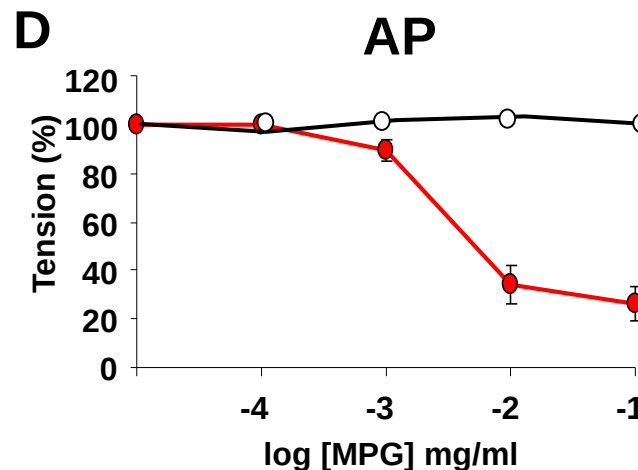
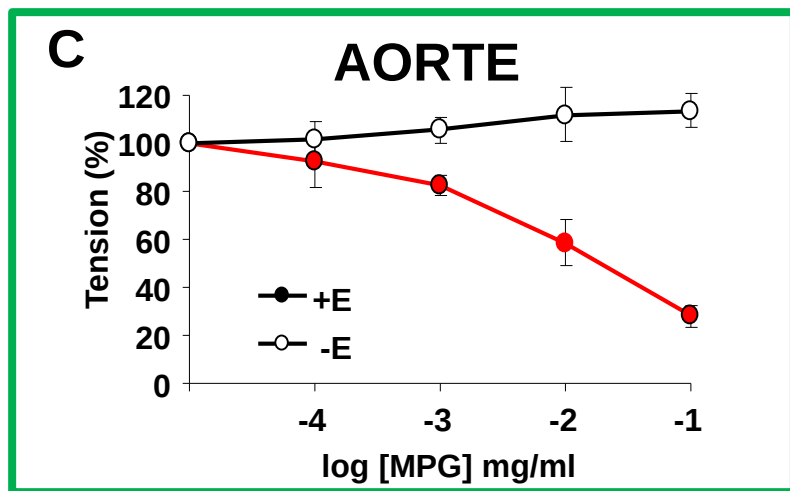


(*** $P < 0.0001$ vs untreated, $n=5$)

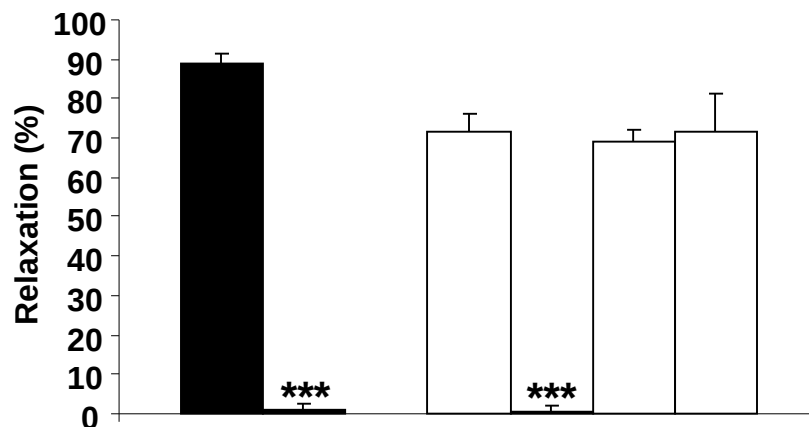
CCh	+	+	-	-	-	-
MPG	-	-	+	+	+	+
L-NAME	-	+	-	+	-	-
Indomethacin	-	-	-	-	+	-
Glibenclamide	-	-	-	-	-	+

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST EX-VIVO: EFFET SUR DES CELLULES ENDOTHÉLIALES



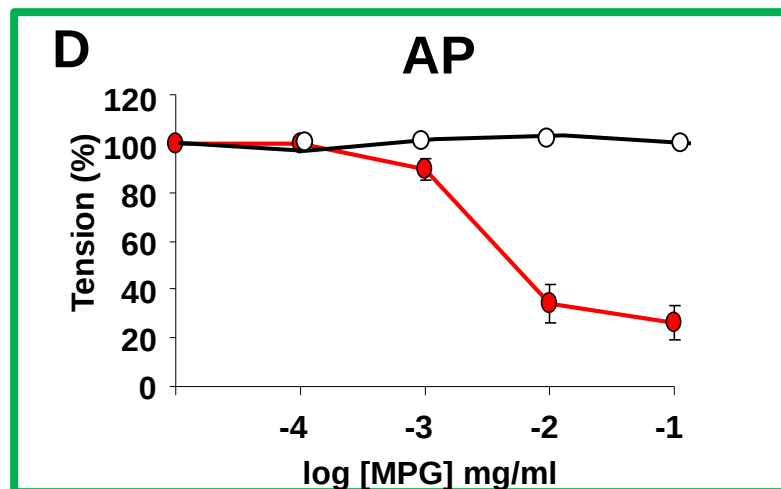
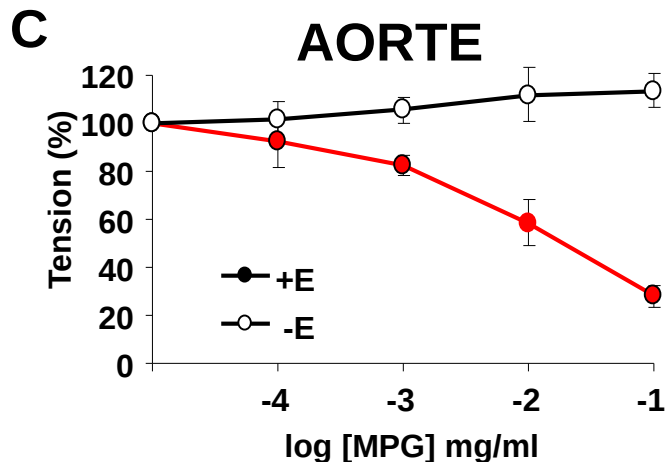
(*** $P < 0.0001$ vs untreated, $n=5$)



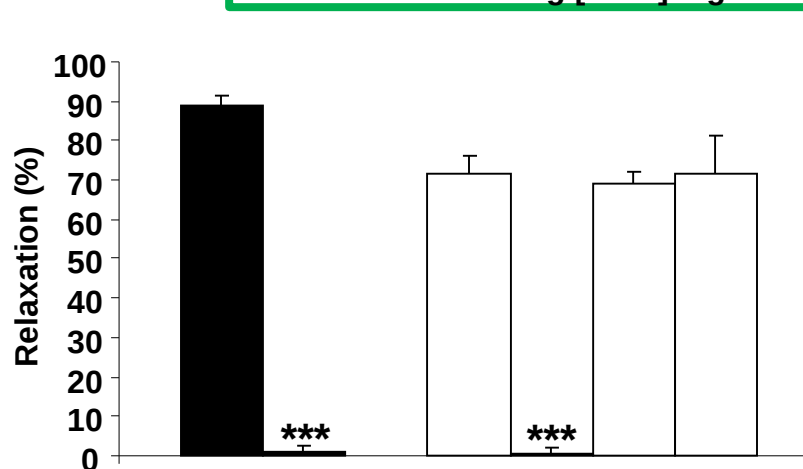
CCh	+	+	-	-	-	-
MPG	-	-	+	+	+	+
L-NAME	-	+	-	+	-	-
Indomethacin	-	-	-	-	+	-
Glibenclamide	-	-	-	-	-	+

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST EX-VIVO: EFFET SUR DES CELLULES ENDOTHÉLIALES



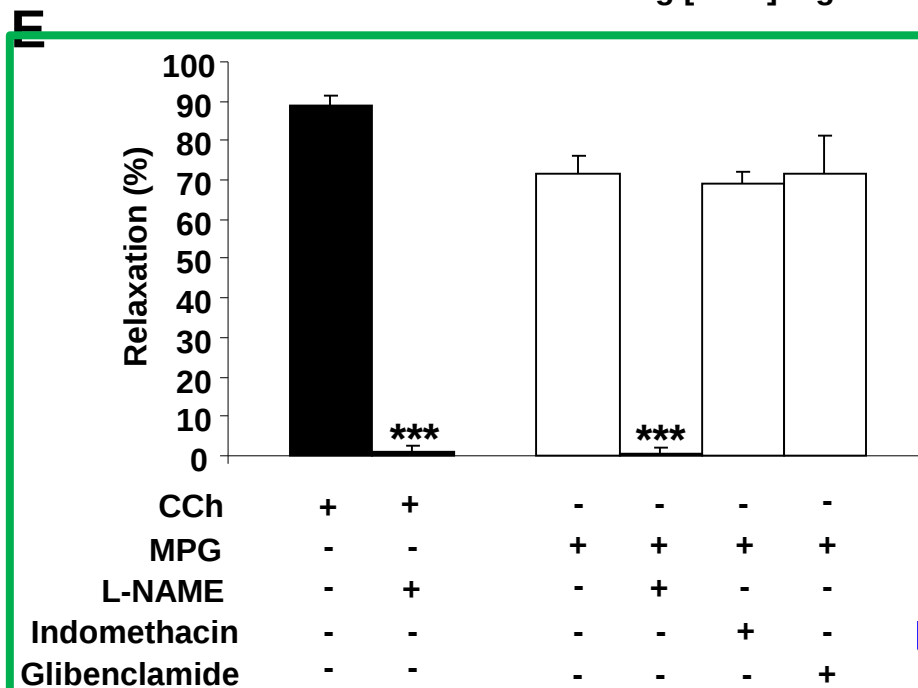
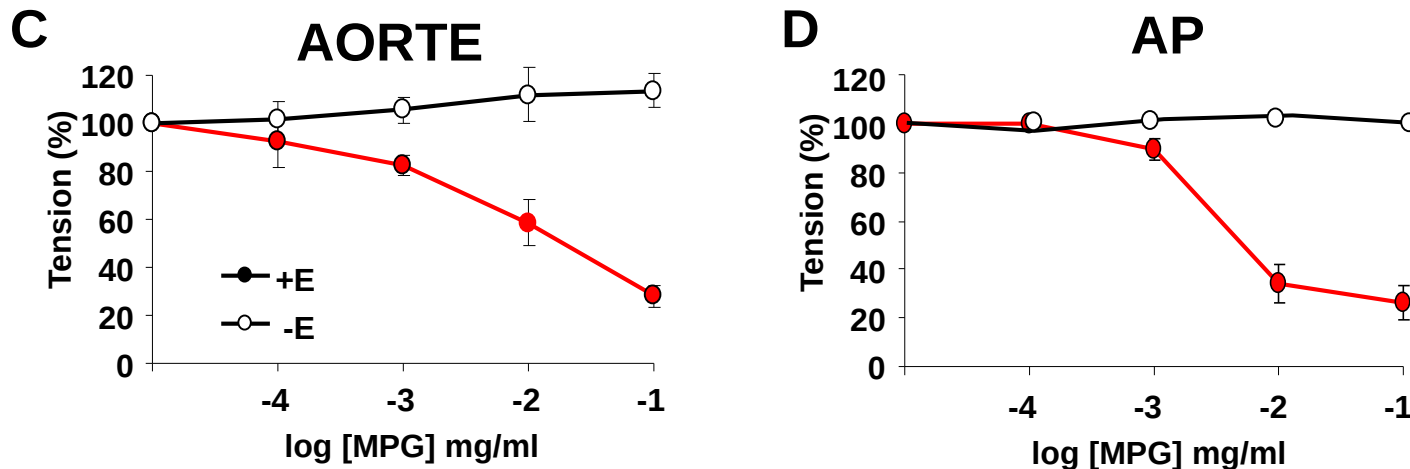
(*** $P < 0.0001$ vs untreated, $n=5$)



CCh	+	+	-	-	-	-
MPG	-	-	+	+	+	+
L-NAME	-	+	-	+	-	-
Indomethacin	-	-	-	-	+	-
Glibenclamide	-	-	-	-	-	+

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

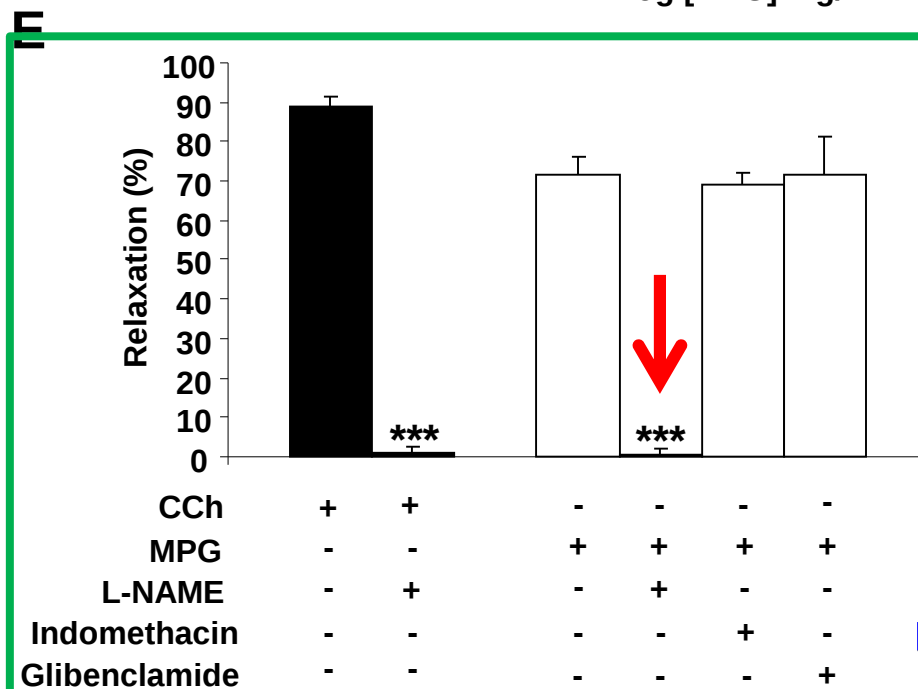
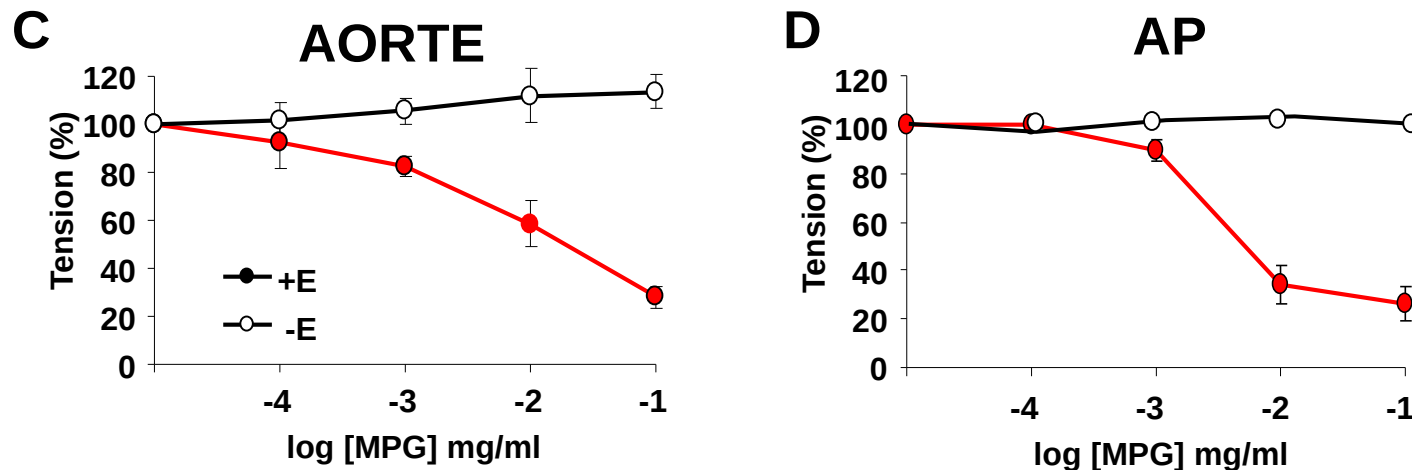
TEST EX-VIVO: EFFET SUR DES CELLULES ENDOTHÉLIALES



(*** $P < 0.0001$ vs untreated, $n=5$)

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

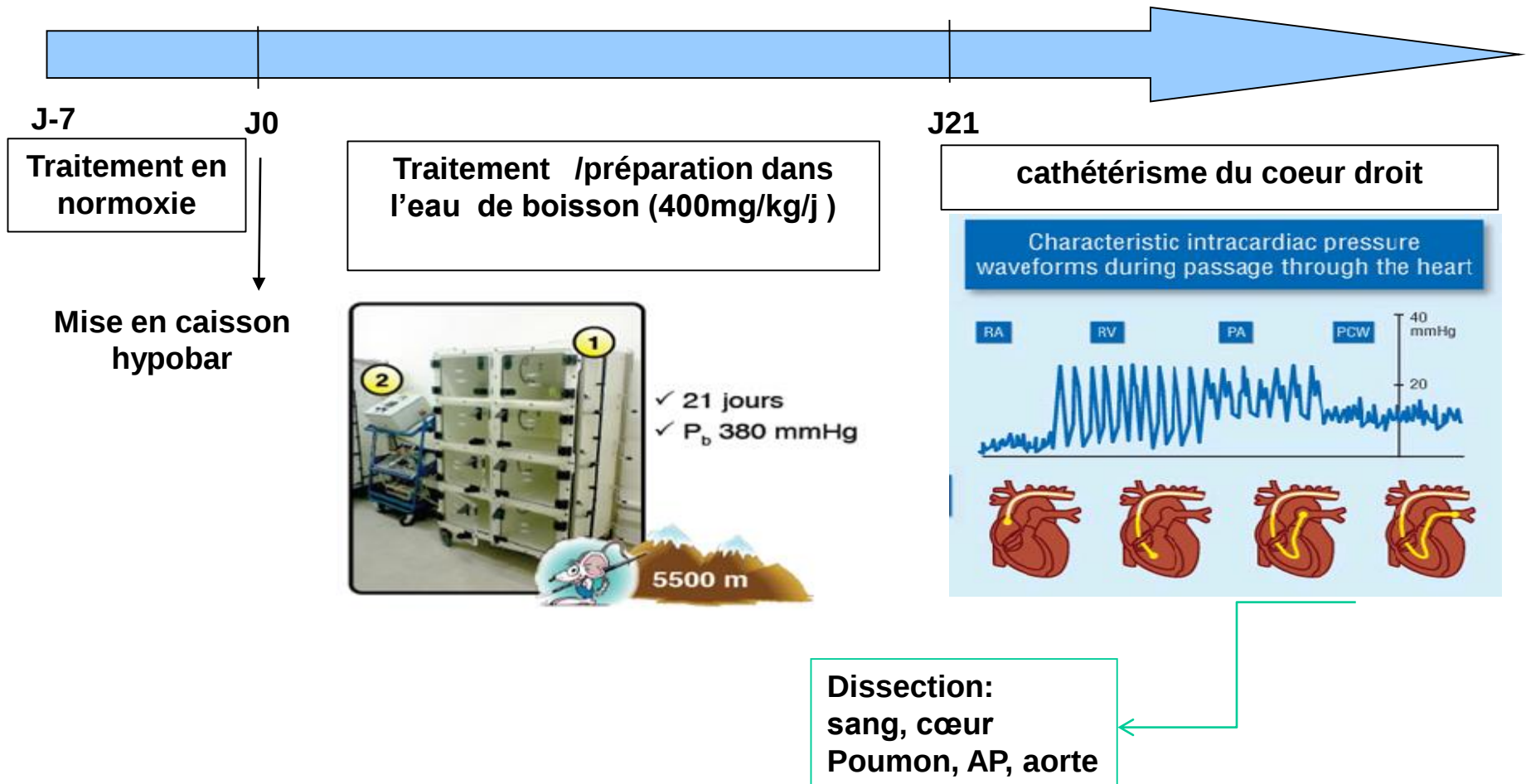
TEST EX-VIVO: EFFET SUR DES CELLULES ENDOTHÉLIALES



MPG possède un effet vasorelaxant endothélium dépendant et NO dépendant

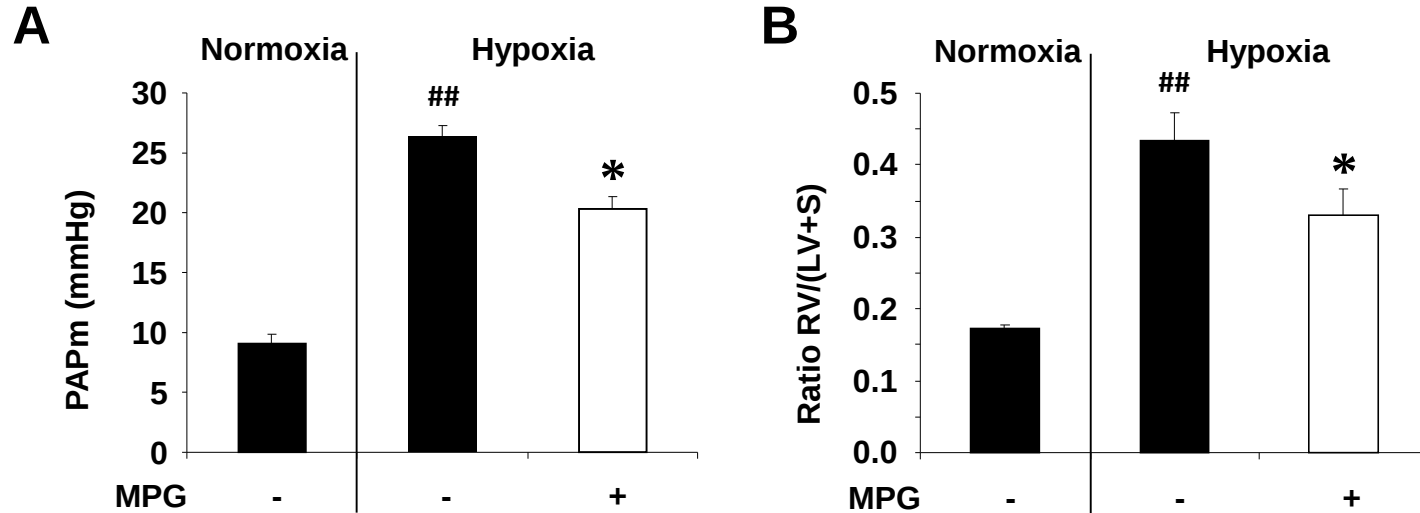
ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST IN-VIVO SUR DES MODELES DE RATS EN HYPOXIE CHRONIQUE



ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

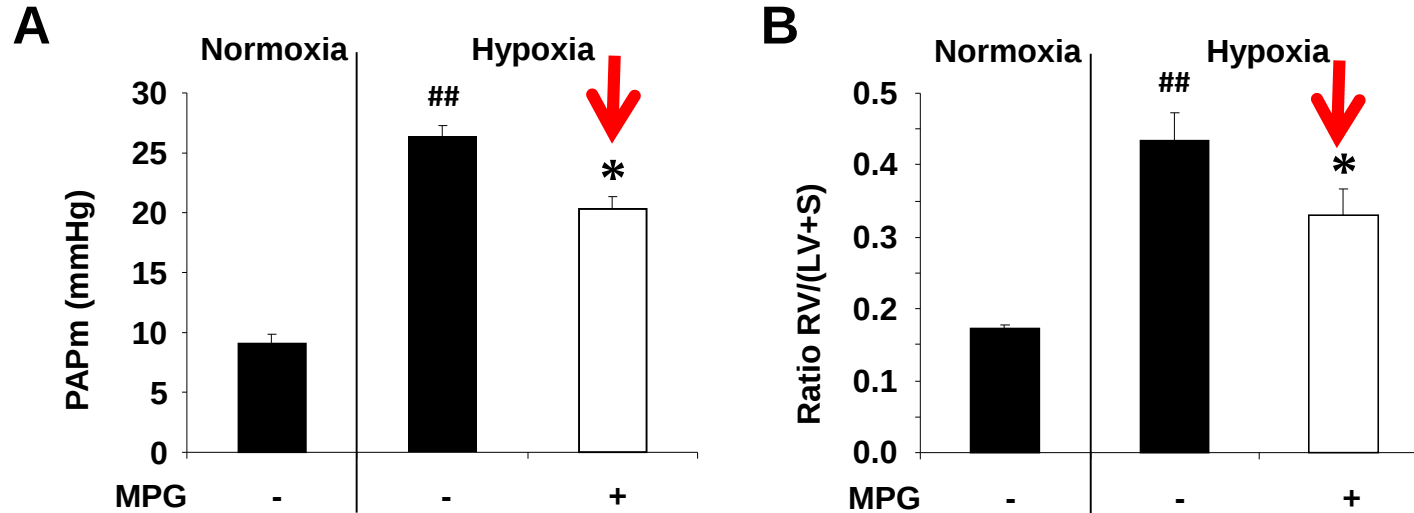
TEST IN-VIVO: RESULTATS HÉMODYNAMIQUES



^{##} $P < 0.001$ vs normoxia, ^{*} $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats, $n = 5-8$

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST IN-VIVO: RESULTATS HÉMODYNAMIQUES



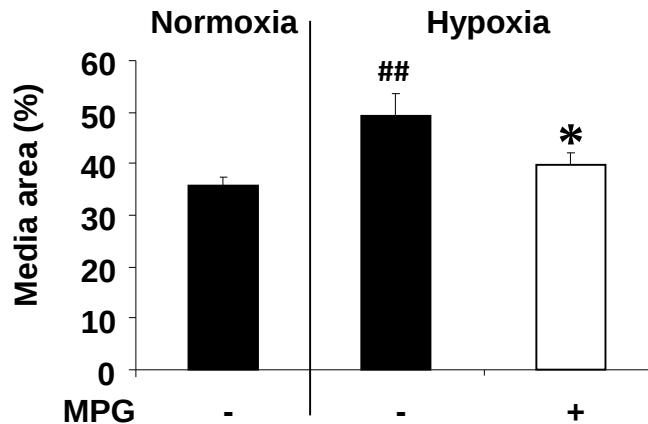
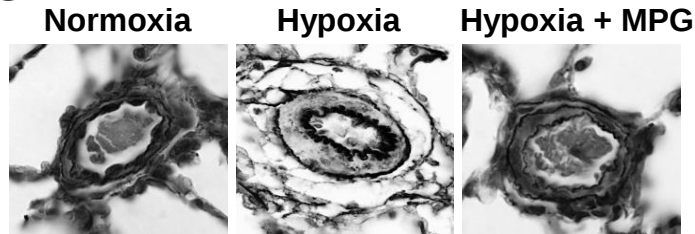
$P < 0.001$ vs normoxia, * $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats, $n = 5-8$

L'extrait MPG atténue l'HTAP induite par l'hypoxie chez le rat

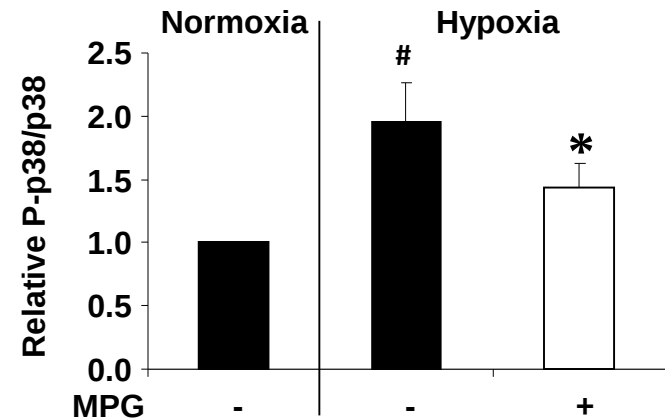
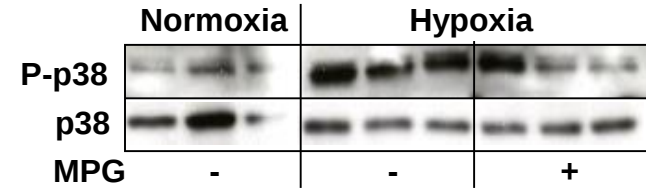
ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST IN-VIVO: EFFET SUR LE REMODELAGE VASCULAIRE

C



D

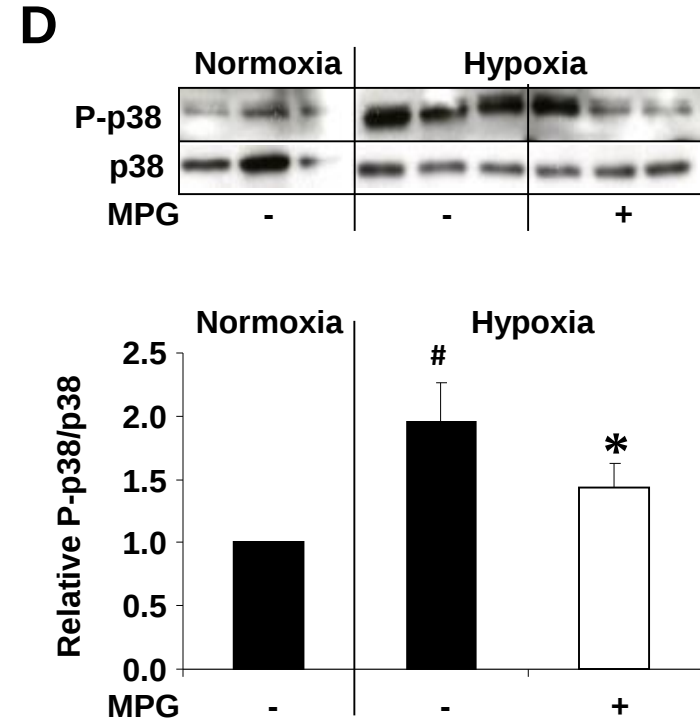
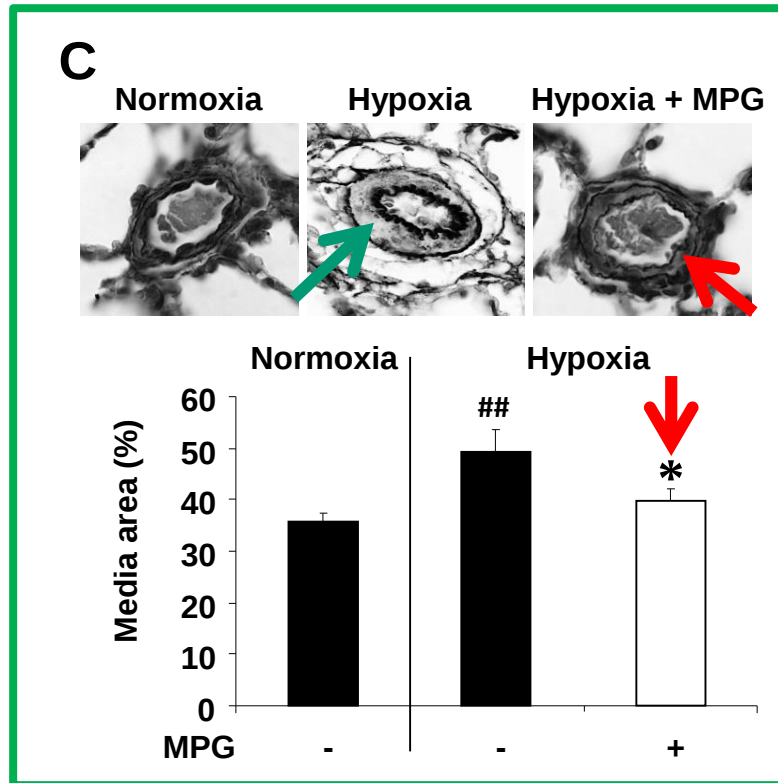


(C) ## $P < 0.001$ vs control, * $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats

(D) # $P < 0.01$ vs control, * $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats, $n = 6$).

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST IN-VIVO: EFFET SUR LE REMODELAGE VASCULAIRE



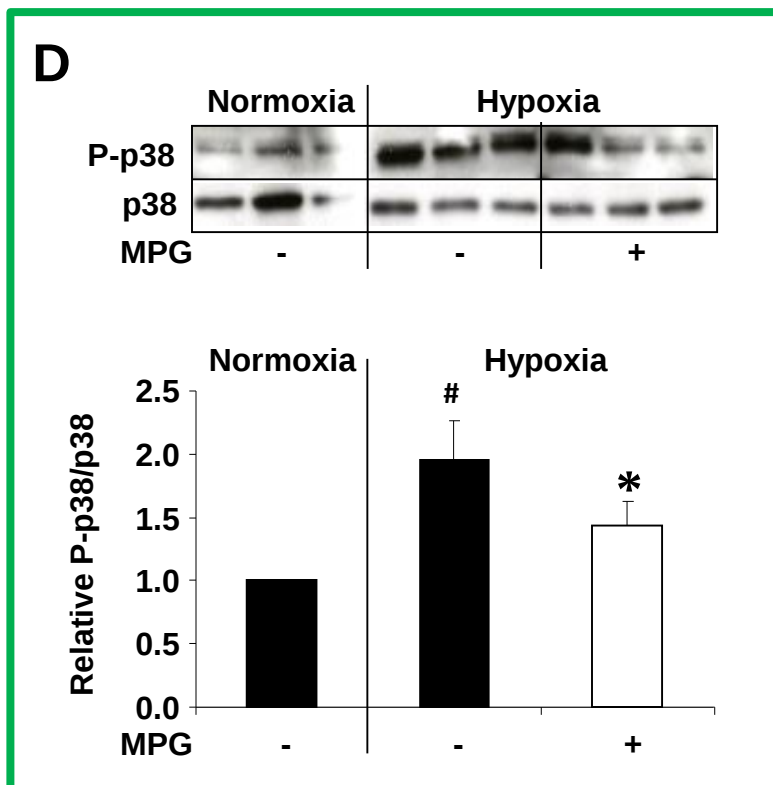
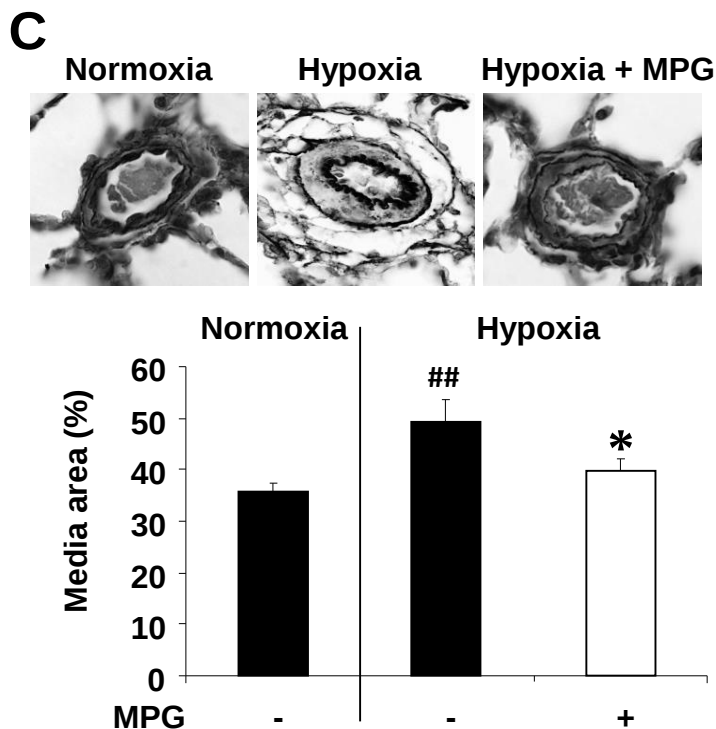
(C) ^{##} $P < 0.001$ vs control, $^*P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats

(D) [#] $P < 0.01$ vs control, $^*P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats, $n=6$).

MPG diminue le remodelage vasculaire

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST IN-VIVO: EFFET SUR LE REMODELAGE VASCULAIRE

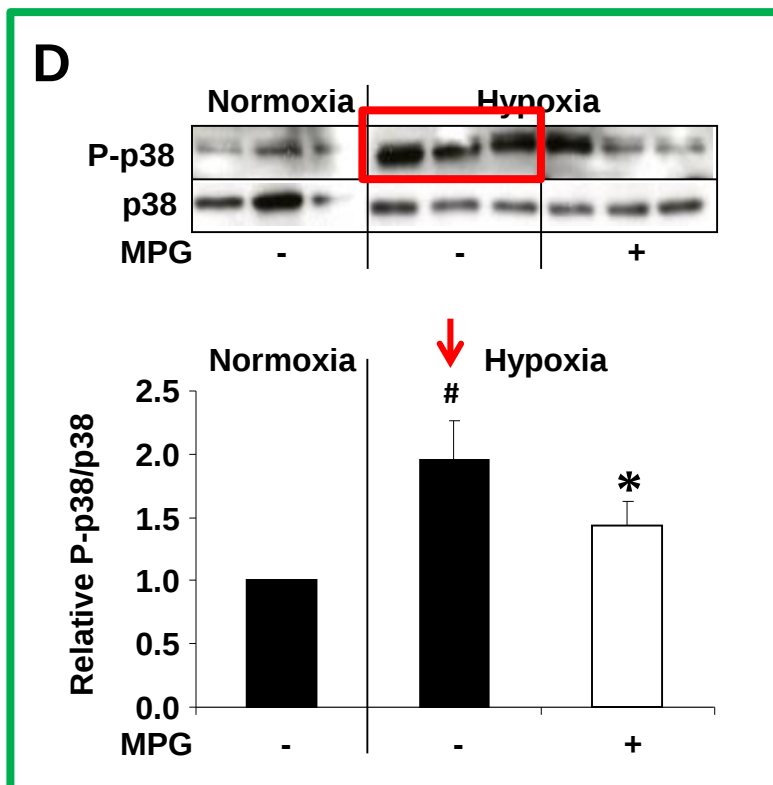
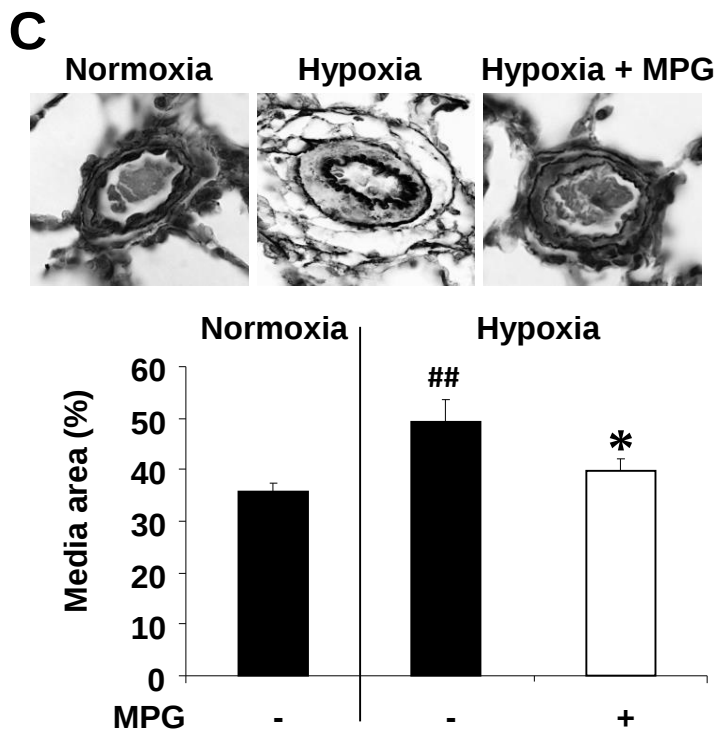


(C) ## $P < 0.001$ vs control, * $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats

(D) # $P < 0.01$ vs control, * $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats, $n=6$).

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST IN-VIVO: EFFET SUR LE REMODELAGE VASCULAIRE

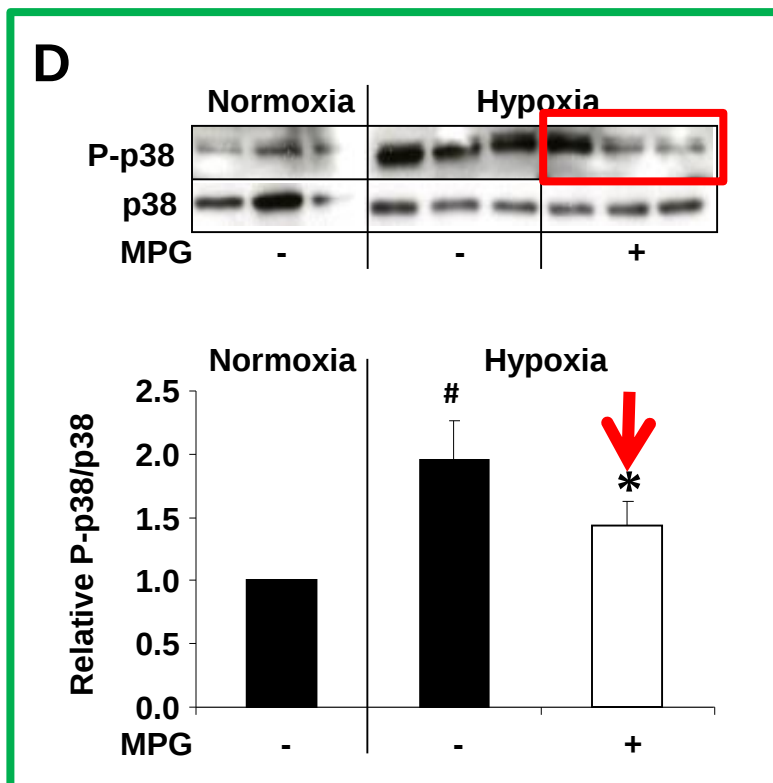
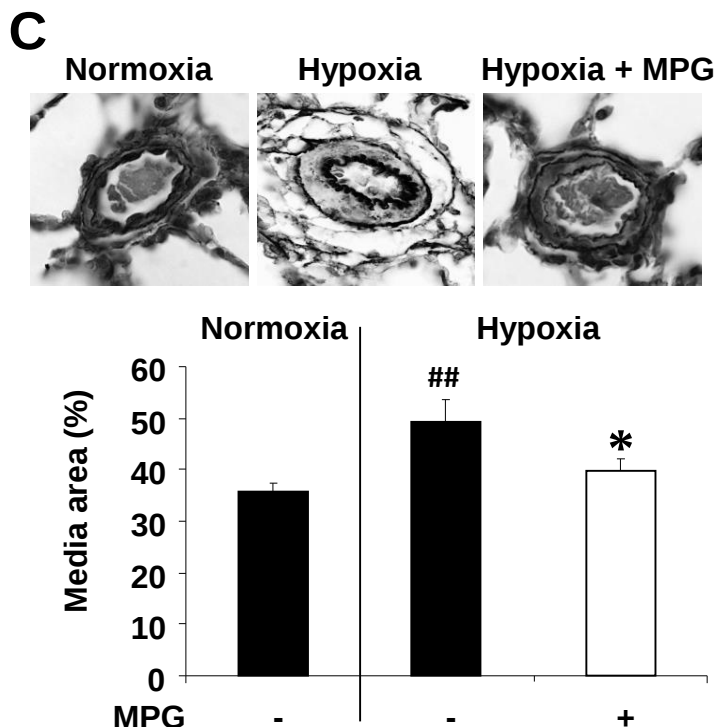


(C) ## $P < 0.001$ vs control, * $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats

(D) # $P < 0.01$ vs control, * $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats, $n=6$).

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST IN-VIVO: EFFET SUR LE REMODELAGE VASCULAIRE



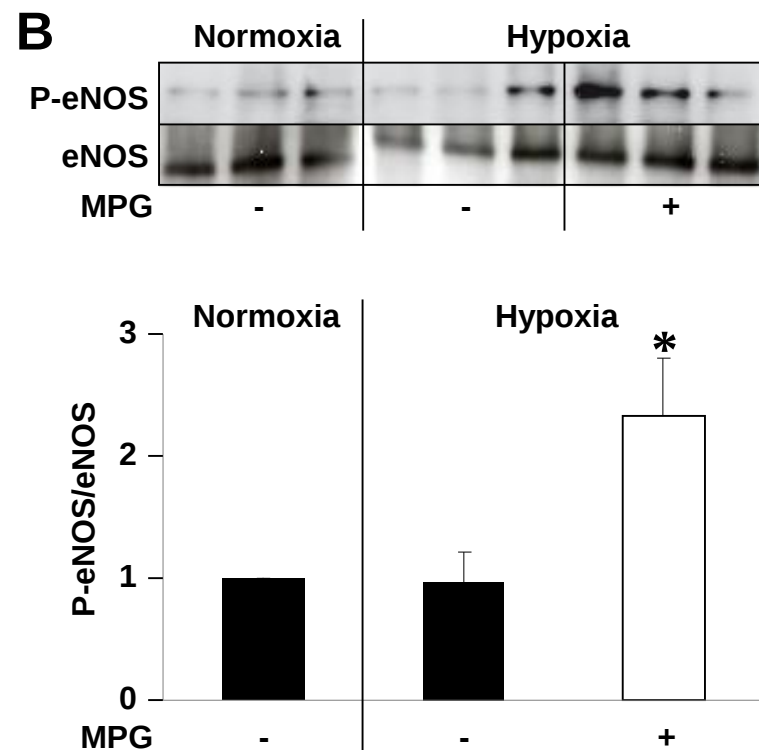
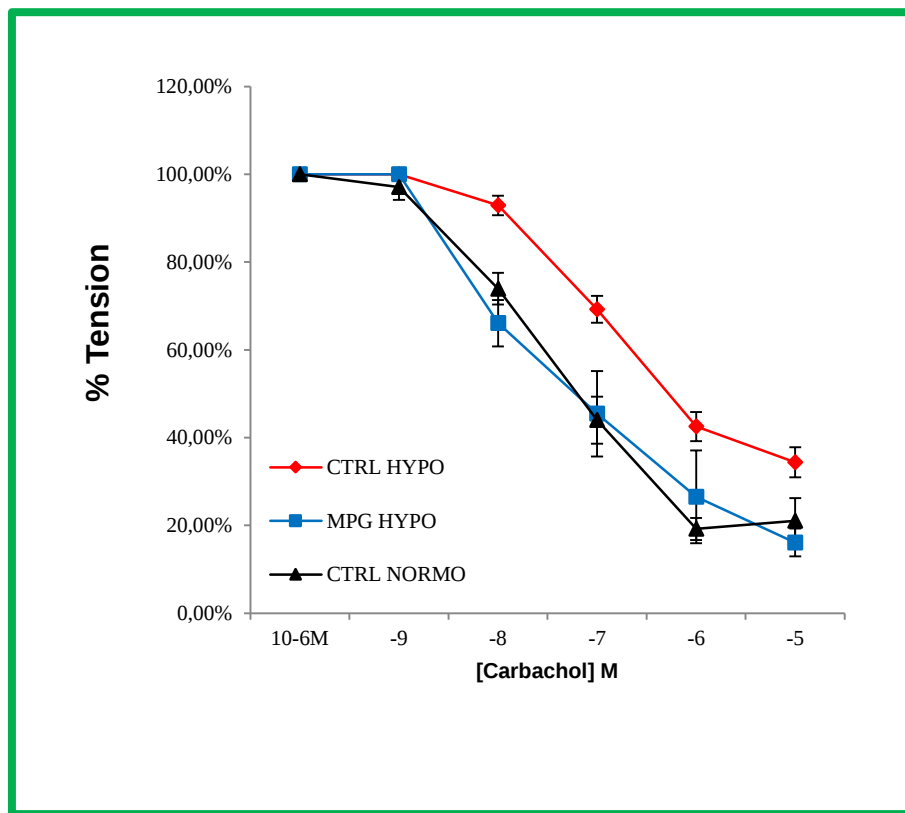
(C) ## $P < 0.001$ vs control, * $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats

(D) # $P < 0.01$ vs control, * $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats, $n = 6$).

**MPG diminue le remodelage vasculaire
Cet effet implique la voie de p38MAPK**

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST *IN-VIVO*: EFFET SUR LA FONCTION ENDOTHÉLIALE

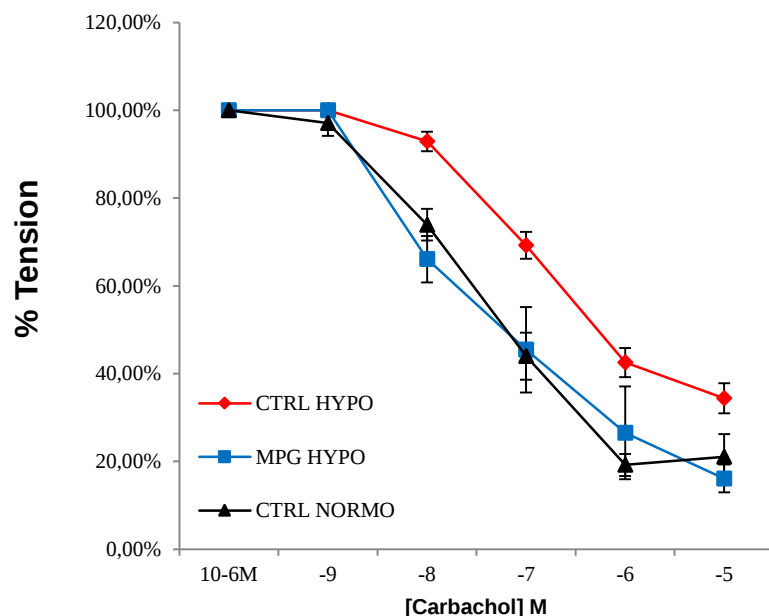


* $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats, $n=6$

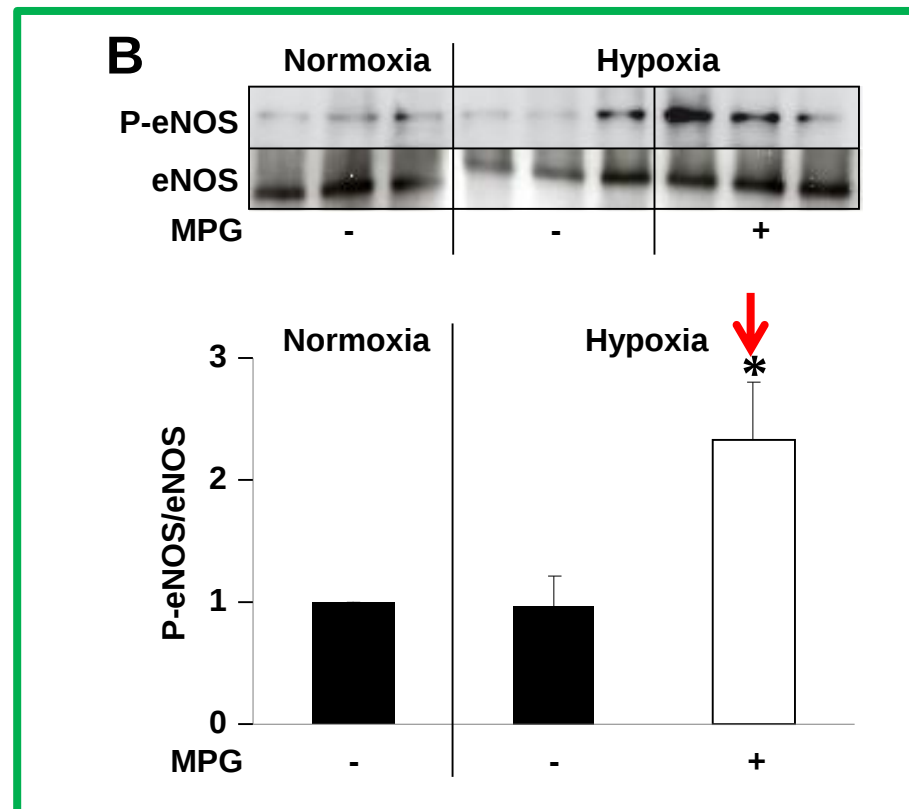
MPG restaure la fonction endothéliale induite par l'hypoxie chronique

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST *IN-VIVO*: EFFET SUR LA FONCTION ENDOTHÉLIALE



Mean $\pm$ SD, n=5



* $P < 0.05$ vs untreated hypoxic rats, n=6

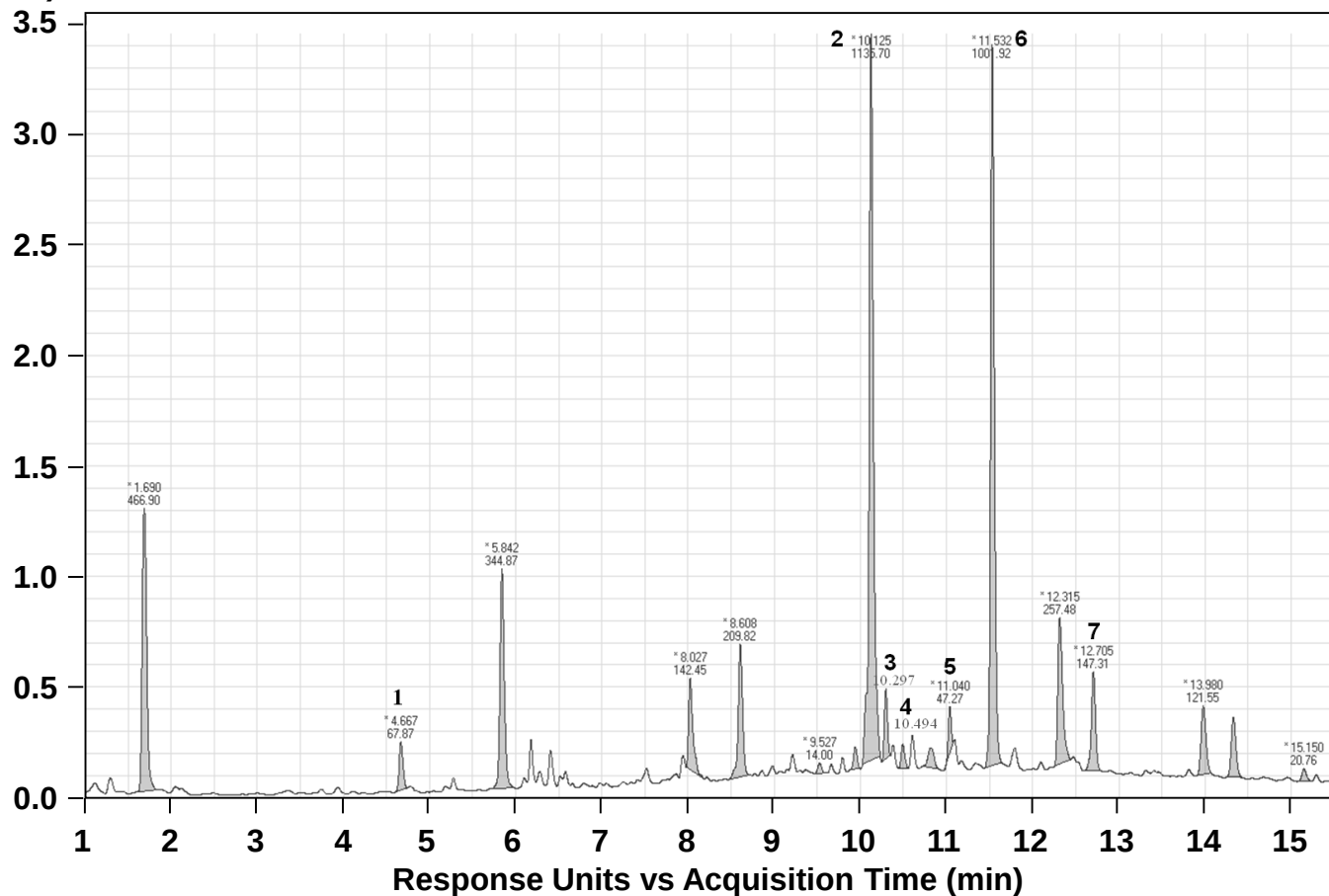
MPG restaure la fonction endothéliale en passant par la voie de NO

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

SCREENING PHYTOCHIMIQUE (Michalet S., CNRS, UMR 5557, Lyon-1)

A

($\times 10^{-2}$)

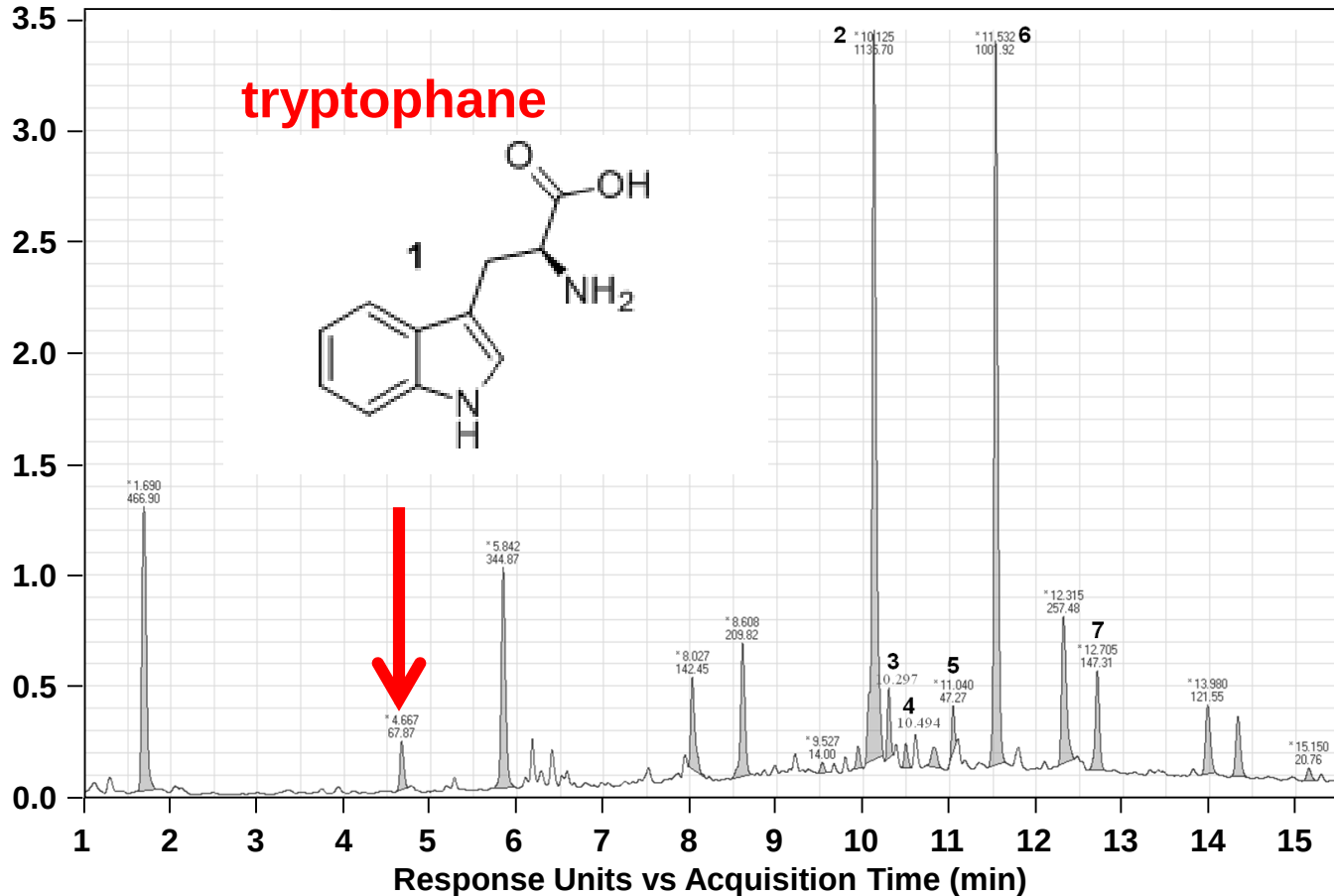


ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

SCREENING PHYTOCHIMIQUE (Michalet S., CNRS, UMR 5557, Lyon-1)

A

(X10⁻²)

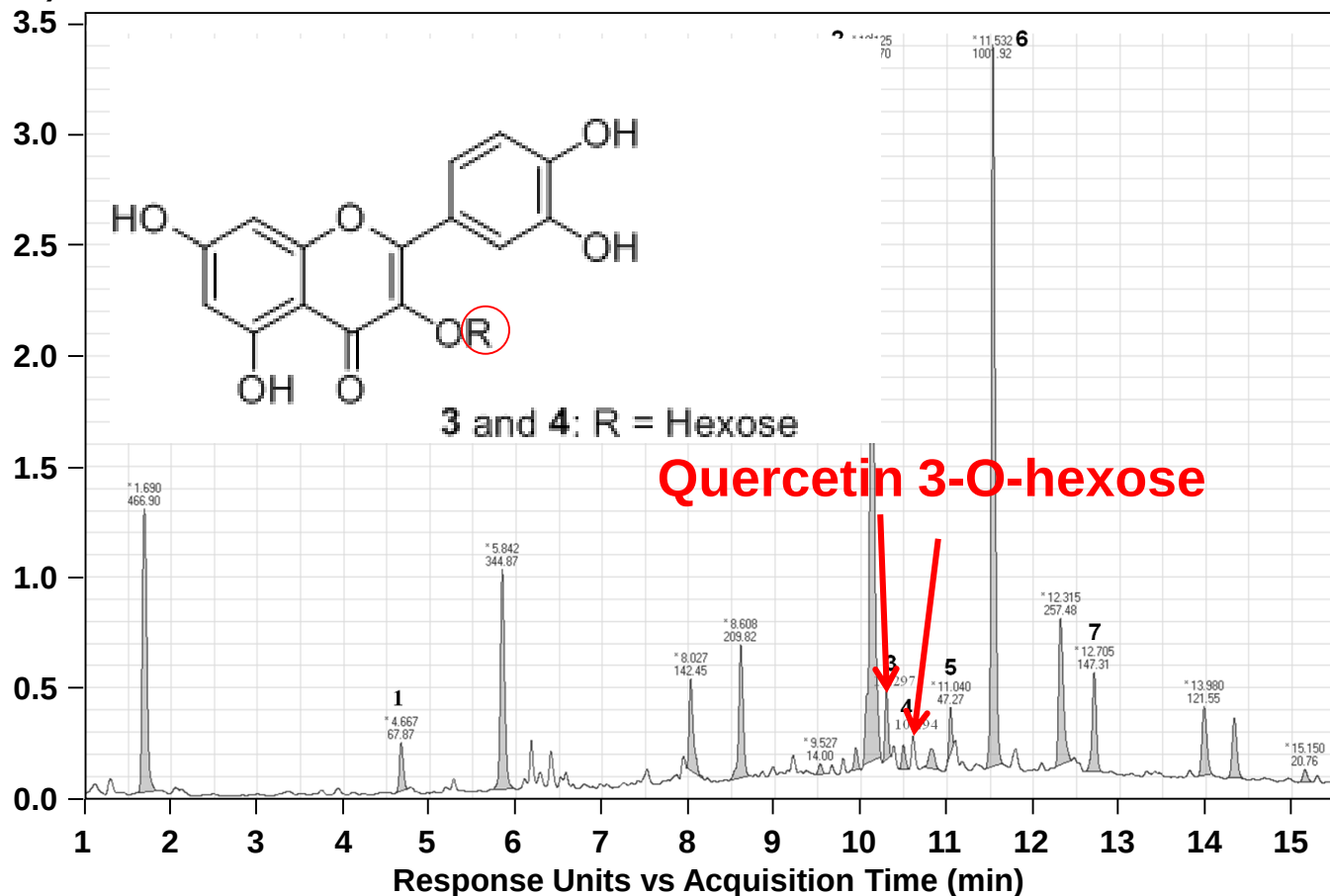


ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

SCREENING PHYTOCHIMIQUE (Michalet S., CNRS, UMR 5557, Lyon-1)

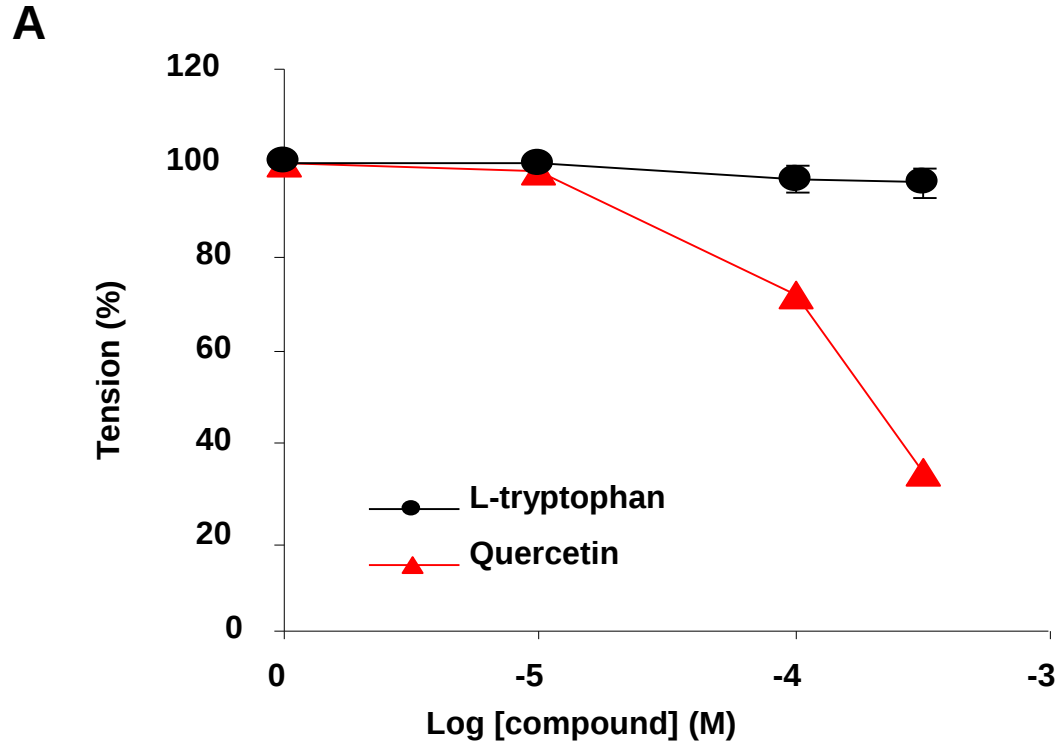
A

(X10⁻²)



ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

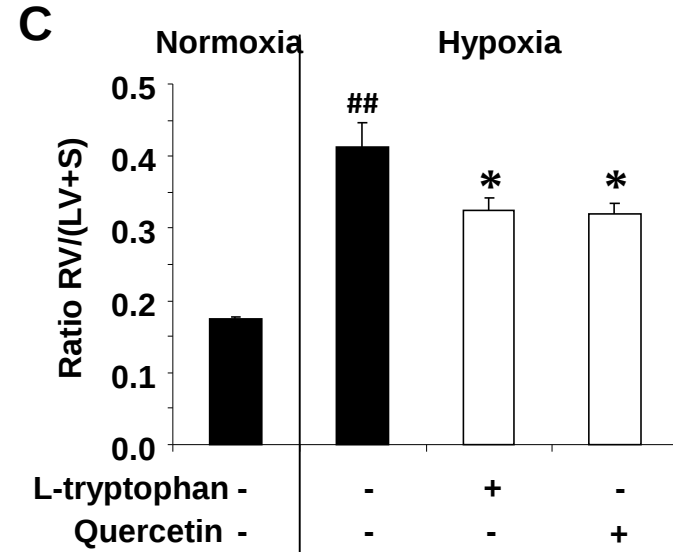
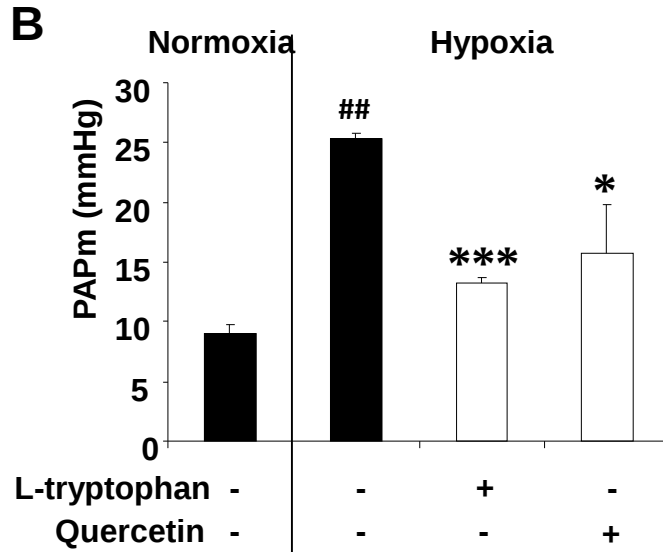
TEST EX-VIVO: EFFETS VASCULAIRES DES FRACTIONS DE MPG



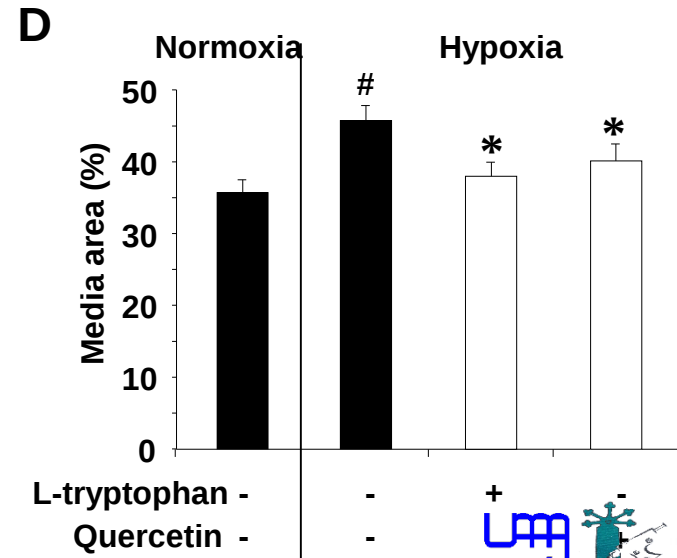
La Quercetine possède un effet vasorelaxant endothélium-dépendant

ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST *IN-VIVO*: RESULTAT HÉMODYNAMIQUE AVEC DES FRACTIONS DE MPG

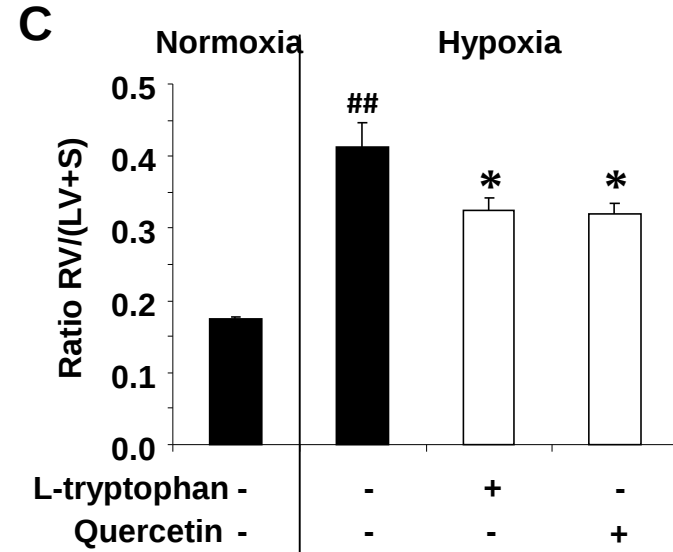
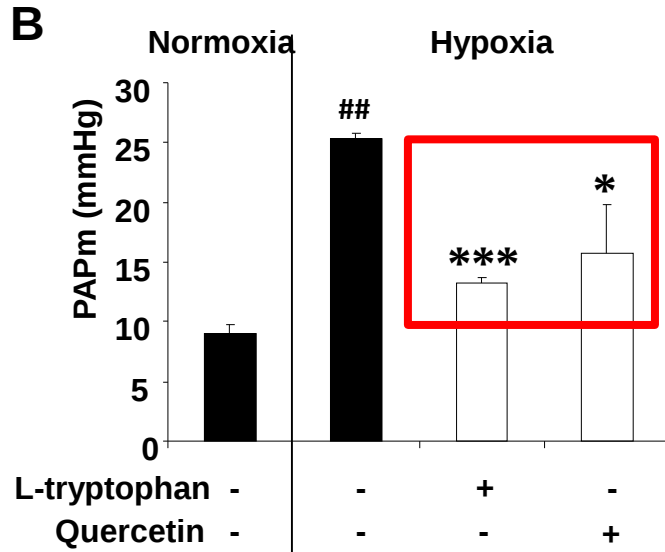


$P < 0.01$ and ## $P < 0.001$ vs normoxia, * $P < 0.05$ and *** $P < 0.0001$ vs untreated hypoxic rats, $n = 5-8$

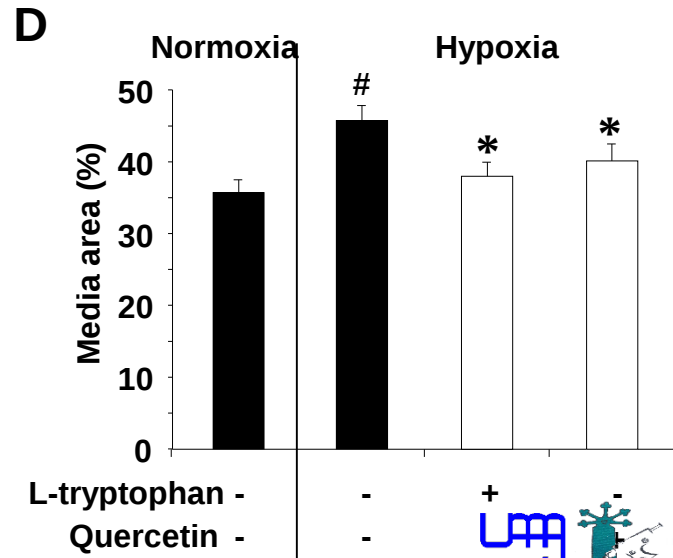


ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST *IN-VIVO*: RESULTAT HÉMODYNAMIQUE AVEC DES FRACTIONS DE MPG

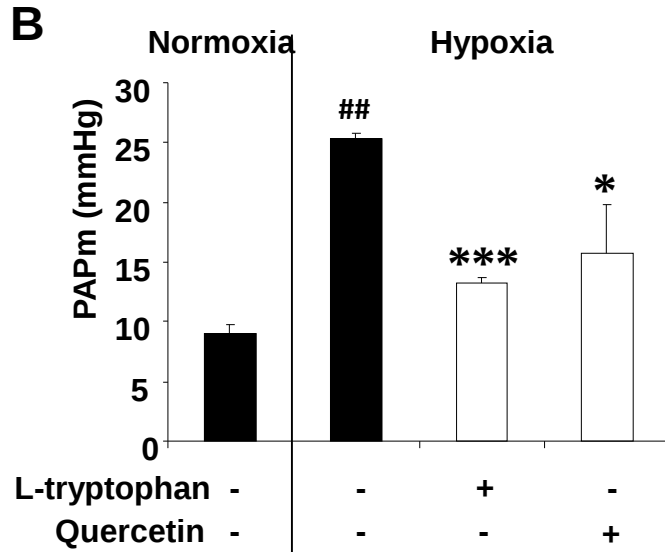


$P < 0.01$ and ## $P < 0.001$ vs normoxia, * $P < 0.05$ and *** $P < 0.0001$ vs untreated hypoxic rats, $n = 5-8$

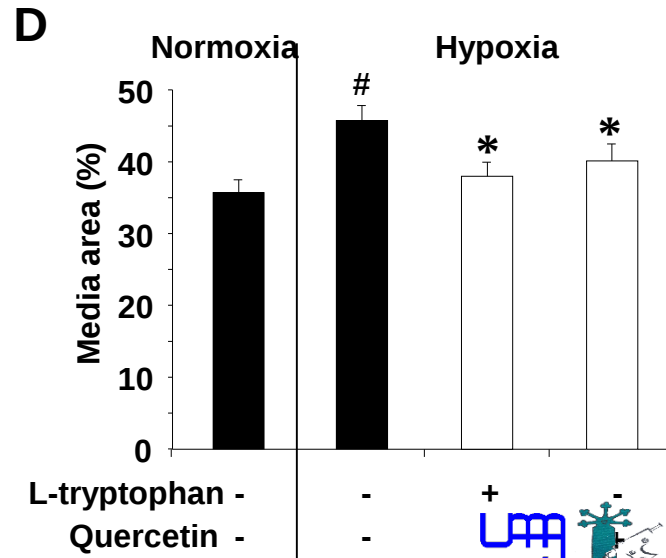
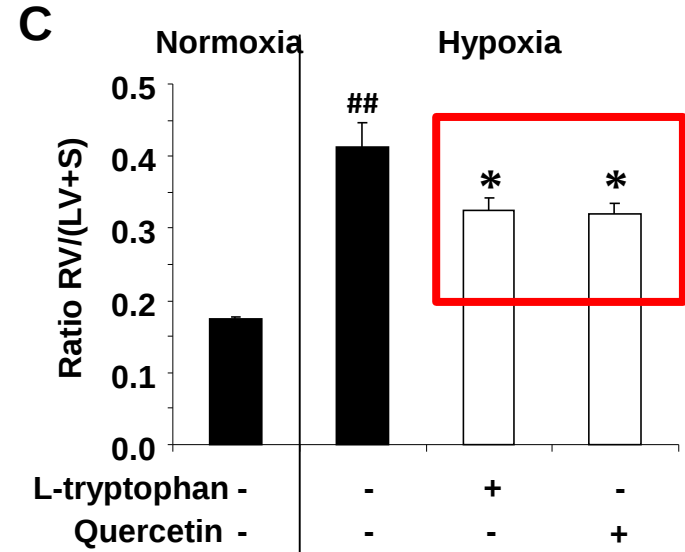


ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST *IN-VIVO*: RESULTAT HÉMODYNAMIQUE AVEC DES FRACTIONS DE MPG

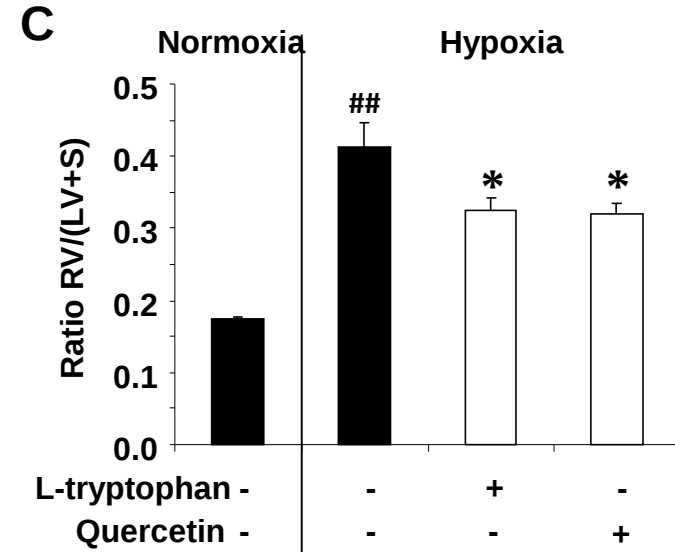
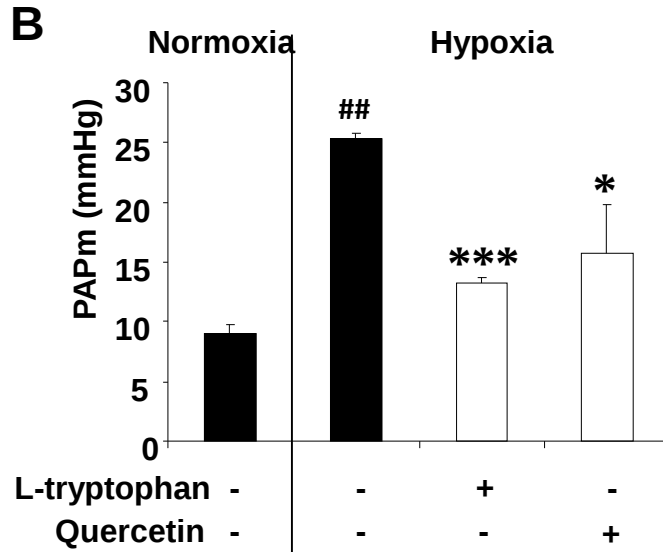


$P < 0.01$ and ## $P < 0.001$ vs normoxia, * $P < 0.05$ and *** $P < 0.0001$ vs untreated hypoxic rats, $n = 5-8$

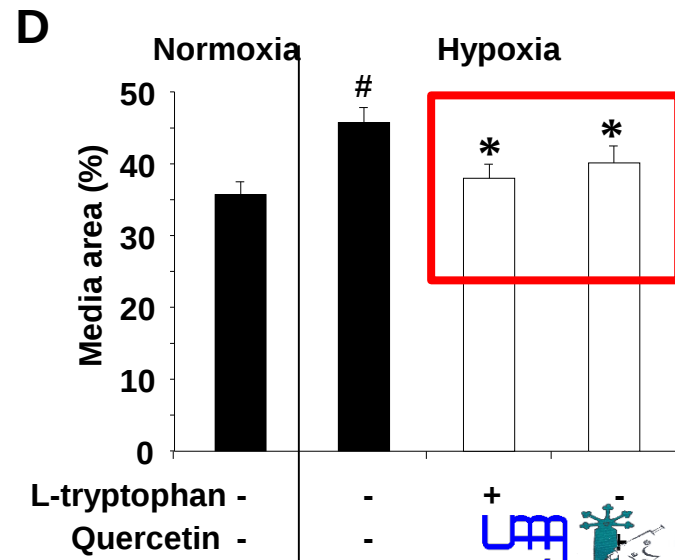


ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST *IN-VIVO*: RESULTAT HÉMODYNAMIQUE AVEC DES FRACTIONS DE MPG

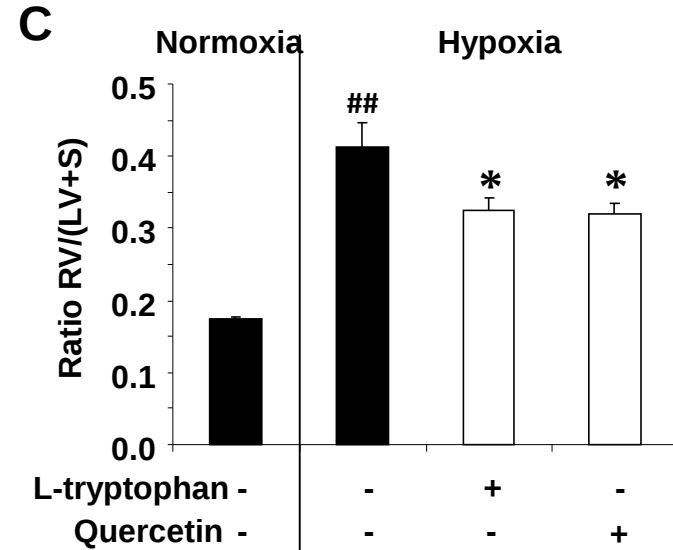
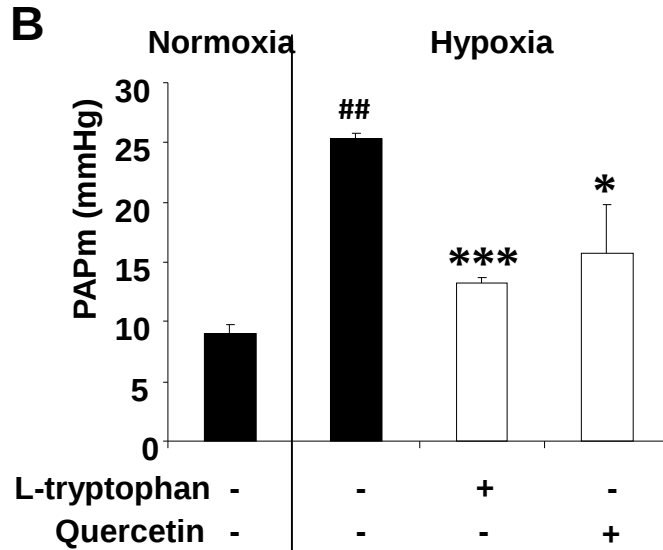


$P < 0.01$ and ## $P < 0.001$ vs normoxia, * $P < 0.05$ and *** $P < 0.0001$ vs untreated hypoxic rats, $n = 5-8$



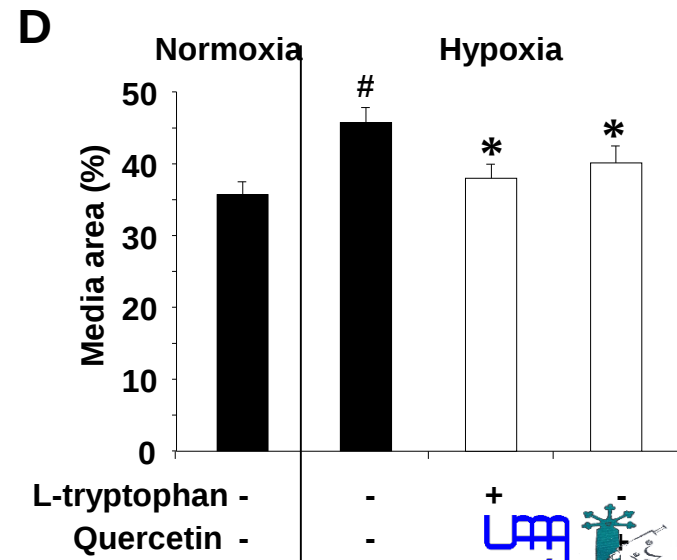
ETUDE DE L'EFFET VASCULAIRE DE MPG

TEST *IN-VIVO*: RESULTAT HÉMODYNAMIQUE AVEC DES FRACTIONS DE MPG



$P < 0.01$ and ## $P < 0.001$ vs normoxia, * $P < 0.05$ and *** $P < 0.0001$ vs untreated hypoxic rats, $n = 5-8$

-La quertécine et le L-tryptophane préviennent l'HTAP chez les rats hypoxiques.
-L'effet du L-tryptophane ne passe par la relaxation vasculaire



RÉSUMÉ

- *In vitro*, l'extrait hydroalcoolique de MPG possède un effet antioxydant, anti-inflammatoire et vasorelaxant endothélium dépendant.
- *In vivo*, MPG atténue le développement de l'HTAP des rats hypoxiques et restaure la fonction endothéliale induite par l'hypoxie.

CONCLUSION

- ❑ l'intérêt des plantes médicinales dans le traitement de l'HTAP par l'étude de l'effet protecteur vasculaire de *Mimosa pigra*
- ❑ la recherche de composés antioxydants et protecteurs endothéliaux par l'analyse d'extraits de plantes utilisés en médecine traditionnelle comme stratégie originale de mise en évidence de nouvelles molécules pharmacologiques actives contre l'HTAP.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Ethnopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jep



Extract from *Mimosa pigra* attenuates chronic experimental pulmonary hypertension



G. Rakotomalala^{a,b,c}, C. Agard^{a,b,c}, P. Tonnerre^{b,d}, A. Tesse^{a,b}, S. Derbré^e, S. Michalet^f,
J. Hamzaoui^f, M. Rio^{a,b}, C. Cario-Toumaniantz^{a,b}, P. Richomme^e, B. Charreau^{b,d},
G. Loirand^{a,b,c}, P. Pacaud^{a,b,c,*}

^a INSERM, UMR_S1087-CNRS UMR_C6291, Nantes, F-44000 France

^b Université de Nantes, Nantes, F-44000 France

^c CHU de Nantes, l'institut du thorax, Nantes, F-44000 France

^d INSERM, UMR_S1064, Nantes, F-44000 France

^e PRES LUNAM, Université d'Angers, SFR QUASAV 4207, EA 921 SONAS, UFR Sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé, Angers, F-49100 France

^f Université Lyon 1, CNRS, UMR5557, INRA, USC1193, Ecologie Microbienne, Centre d'Etude des Substances Naturelles (CESN), Villeurbanne, F-69622, France

REMERCIEMENTS

LMI-BES
Université de Majunga
RA Zafera
JF Rajaonarison

**FAIRE PLUS
AVEC PEU**

UMR 1087, Institut de thorax
P Pacaud, C Agard
G loirand, C Cario-Toumaniantz
V Aillerie, M Rio, M Touvron
A Hivonay
L'ensemble de l'équipe II.

UNIVERSITE DE MAHAJANGA
campus Ambondrona

P Tonnerre, B Charreau
NSERM, UMR_S1064,
Nantes, F-44000 France

S Derbré, P Richomme
PRES LUNAM, Université d'Angers,
SFR QUASAV 4207, EA 921 SONAS,
UFR Sciences pharmaceutiques
et ingénierie de la santé,
Angers, F-49100 France

S Michalet, J Hamzaoui
Université Lyon1,
CNRS, UMR5557, INRA, SC1193,
Ecologie Microbienne,
Centre d'Etude des Substances
Naturelles (CESN), Villeurbanne,
F-69622, France.